

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДО 6 ЛЕТ

Н. В. Малюжинская, В. А. Горбунов, А. В. Разваляева, Е. Ю. Блинкова.

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ
и курсом клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ*

Сравнивали клиническую эффективность курсовой комбинированной терапии тяжелой формы бронхиальной астмы фиксированной комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид 25/125 2 раза в день — 1-я группа) и комбинацией флутиказона пропионата и монтелукаста натрия (Фликсотид 125 мкг 2 раза в день и Сингуляр 4 мг 1 раз в день — 2-я группа) у детей до 6 лет, включая оценку клинических симптомов и показатели сопротивления дыхательных путей (RINT).

Ключевые слова: дети, возраст, бронхиальная астма, комбинированная терапия, сопротивление дыхательных путей, сальметерол / флутиказона пропионат, монтелукаст натрия, флутиказона пропионат.

COMBINATION THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN UNDER SIX

N. V. Malyuzhinskaya, V. A. Gorbunov, A. V. Razvalyaeva, E. Y. Blinkova

A single-center open randomized study in parallel groups comparing clinical effectiveness of combination therapy course of severe asthma with a fixed combination of salmeterol / fluticasone propionate (Seretide 25/125 2 times a day — group 1) and a combination of fluticasone propionate and montelukast sodium (125 mg Fliksotid 2 times a day and 4 mg in a single dose per day — group 2) in children under 6 including an assessment of clinical symptoms and indicators of airway resistance (RINT) was performed.

Key words: children, age, asthma, combined therapy, resistance of respiratory, salmeterol / fluticasone propionate, montelukast sodium, fluticasone propionate.

Согласно рекомендациям Международной инициативы по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) (GINA, 2009), целью лечения является достижение и длительное поддержание контроля симптомов заболевания [1]. При этом стратегии терапии основаны на степени контроля воспаления дыхательных путей, а тактика лечения — на принципе ступенчатой терапии. Это подразумевает, что определенному объему клинических симптомов астмы, а следовательно и объему аллергического воспаления в бронхиальной стенке, соответствует определенный объем противовоспалительной терапии. Такой подход к лечению предполагает увеличение количества (видов), дозы лекарств, а также иногда кратности их применения при нарастании степени тяжести БА. Цель этого подхода состоит в том, чтобы получить эффект от терапии с применением наименьшего количества препаратов. На каждой ступени предпочтение отдается группам препаратов, на фоне приема которых контроль достигается быстрее и у большего количества пациентов [2, 3].

Начиная с третьей ступени, согласно рекомендациям международных согласительных документов, возможна комбинированная терапия бронхиальной астмы [1]. В качестве основных препаратов базисной терапии у детей до 5 лет рекомендуется использовать ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), кромоны и β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) [3, 4, 5, 7]. При этом в отличие от взрослых пациентов увеличение доз ИГКС до средних следует предпочесть комбинации ИГКС с ДДБА [2].

У детей раннего и дошкольного возраста при недостаточной эффективности средних доз ИГКС недостаточно исследована эффективность и безопасность комбинированной терапии (добавление АЛР или ДДБА) [1, 2]. В рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом перекрестном исследовании сочетанное использование монтелукаста и ингаляционного будесонида позволило добиться аддитивного эффекта у 279 детей 5—15 лет с персистирующей БА [8]. Аддитивный, то есть дополняющий, эффект проявлялся увеличением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), снижением потребности в использовании β_2 -агонистов короткого действия (БАКД), уменьшением количества обострений астмы ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), а также увеличением утренних и вечерних показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ). При этом монтелукаст переносился практически так же хорошо, как плацебо: показатели частоты нежелательных явлений, в том числе связанных с приемом лекарства, были близкими (по 3 % больных в каждой группе) [8].

В меньшей степени изучены эффекты ДДБА. В исследовании Bisgard H. (2006) показано, что применение комбинации будесонид / формотерол для долговременной терапии снижает частоту обострений у детей старше 4 лет со среднетяжелой и тяжелой БА [9]. Терапия комбинированным препаратом флутиказон / сальметерол обеспечивала достижение контроля над астмой так же эффективно, как и вдвое большая доза монотерапии ИГКС (флутиказона пропионат, беклометазон) в исследованиях [10—13] при сравнимом профиле безопасности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить сравнительную эффективность курсовой терапии бронхиальной астмы у детей до 6 лет фиксированной комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат и комбинацией флутиказона пропионата и монтелукаста, включая оценку клинических симптомов и показателей легочной функции с помощью методики определения сопротивления дыхательных путей (RINT).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах на базе аллергологического отделения для детей НУЗ ОКБ ОАО «РЖД» Волгограда. В исследование было включено 40 пациентов в возрасте 4—6 лет с верифицированным диагнозом бронхиальная астма, тяжелое течение [2, 3] при отсутствии критериев исключения (возраст менее 4 лет, гиперчувствительность и/или наличие противопоказаний к компонентам препаратов, неспособность следовать врачебным рекомендациям, наличие декомпенсированных сердечно-сосудистых, эндокринных, почечных, системных заболеваний).

Критерии включения были следующими: дети 4—6 лет с тяжелой БА и с длительностью заболевания не менее 6 мес.; симптомы БА > 2 раза в нед.; больные, получавшие базисную терапию ИГКС (любым препаратом) на протяжении не менее 3 месяцев до начала исследования в дозе не более 800 мкг/сут по беклометазону.

Возможность участия пациента в исследовании определялась на основании беседы с ребенком и его родственниками или лечащим врачом, данных физического исследования.

Диагноз устанавливался по данным анамнеза, клинической картины, результатов аллергологического и инструментального (RINT) обследования. В зависимости от результатов рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы и в качестве базисной терапии получали один из лекарственных препаратов: сальметерол/флутиказона пропионат (Серетид®, GSK, Польша) в дозе 25/125 мкг 2 раза в день через беби-халер, флутиказона пропионат (Фликсотид®, GSK, Польша) в дозе 125 мкг 2 раза в день через беби-халер и монтелукаст натрия (Сингуляр®, Merck Sharp, Нидерланды) по 1 таб. (4 мг) 1 раз в день. Дополнительно при необходимости пациенты могли принимать бронхолитические препараты (сальбутамол, Вентолин®, GSK, Польша). Длительность терапии — 12 недель. Вводный период, в течение которого пациенты продолжали получать терапию, использовавшуюся до скринингового визита, составлял 4 недели. Пациенты 5 раз посещали врача (исходно, в день назначения лечения, через 4, 8, 12 недель после начала лечения).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средней продолжительности заболевания и выраженности клинических проявлений БА. Средние баллы выраженности дневных и ночных симптомов БА, показатели сопротивления дыхательных путей и потребность в бронхолитиках в группах не различались.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: выраженность дневных симптомов, выраженность ночных симптомов, число дней без симптомов БА, потребность в бронхолитиках (среднее количество доз), число обострений БА, показатели сопротивления дыхательных путей (RINТехр и Δ RINТехр).

Выраженность дневных симптомов оценивалась в баллах: 0 — отсутствие симптомов в течение дня; 1 — единичный кратковременный эпизод в течение дня; 2 — два и более кратковременных эпизодов в течение дня; 3 — симптомы отмечают большую часть дня, но не изменяют нормальную повседневную активность; 4 — симптомы отмечают большую часть дня и влияют на повседневную активность; 5 — симптомы настолько тяжелы, что не позволяют посещать школу или заниматься повседневной деятельностью.

Выраженность ночных симптомов также оценивалась в баллах: 0 — отсутствие симптомов в течение ночи или при утреннем пробуждении; 1 — отсутствие симптомов в течение ночи, но симптомы появляются при пробуждении утром в обычное время; 2 — отмечаются ночные симптомы, которые не приводят к пробуждению (пробуждение в обычное время); 3 — отмечаются ночные симптомы, приводящие к пробуждению (включая раннее вставание); 4 — отмечаются ночные симптомы, приводящие к бодрствованию большую часть ночи; 5 — симптомы настолько тяжелы, что не позволяют заснуть вообще.

Каждому ребенку стандардно проводилось измерение сопротивления дыхательных путей (RINT) на спироанализаторе «SuperSpiro» (фирма «Micro Medical», Великобритания). Использованное оборудование, условия проведения процедуры, методика оценки и интерпретации результатов находились в полном соответствии со стандартами и протоколом процедуры измерения сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха (RINT) у детей (ERS/ATC, 2007). В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе одноцентрового исследования «RINT: национальные нормативные значения», которое проводилось на базе детских дошкольных учреждений Волгограда.

Обработку фактических данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (s), доверительный интервал (CI 95 %). Для оценки достоверности различий в группах сравнения использовался параметрический критерий (Т-критерий Стьюдента). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение динамики выраженности дневных симптомов бронхиальной астмы за 12 недель исследования показало достоверное уменьшение симптомов заболевания на фоне двух фармакотерапевтических режимов. Терапия серетидом, как и комбинацией фликсотидом с сингуляром, оказалась высокоэффективной и сопровождалась достоверным уменьшением выраженности дневных симптомов с 2,84 (0,156) до 1,33 (0,170) балла ($p < 0,001$), на фоне приема фликсотидом и сингуляра с 2,85 (0,185) до 1,73 (0,120) балла ($p < 0,001$). Однако выявлена достоверная разница в снижении баллов дневных симптомов между первой и второй группой ($p < 0,001$). Комбинированная терапия серетидом оказывала более быстрый и выраженный эффект в купировании дневных симптомов бронхиальной астмы, и уже к концу 4-й недели отмечалась достоверная разница с исходными показателями ($p < 0,001$).

Динамика ночных симптомов бронхиальной астмы была сопоставима у пациентов в двух исследуемых группах. Средняя выраженность ночных симптомов одинаково быстро и значимо снижалась у детей, получавших серетидом и комбинацию фликсотидом и сингуляра, за 12 недель терапии с 2,55 (0,050) до 1,69 (0,100) балла ($p < 0,001$) в первой группе и с 2,68 (0,220) до 0,68 (0,135) балла ($p < 0,001$) во второй. При этом к концу 12-й недели не определялось достоверной разницы в снижении ночных симптомов между исследуемыми группами ($p = 0,174$).

Сравнение числа бессимптомных дней показало, что лечение детей серетидом было достоверно более эффективным. В первой группе отмечено наибольшее количество дней без любых симптомов астмы. Среднее число дней до лечения составило 1,25 (1,070), после — 19 (2,300) дней ($p < 0,001$). На фоне лечения фликсотидом и сингуляром отмечалось повышение среднего числа дней с 1,45 (1,320) до 15,65 (1,182) дня ($p < 0,001$). При этом выявлена достоверная разница между результатами изучаемого показателя в группах ($p < 0,001$). К концу исследования у детей из первой группы было в среднем на 3,5 дня без симптомов астмы больше, чем у детей из второй группы.

За 3 месяца лечения серетидом детям достоверно реже требовался прием сальбутамола для купирования приступов астмы. Так, в первой группе уже к концу 4-й недели потребность в бронхолитике снизилась почти в 1,5 раза и отмечалась достоверная разница с исходными показателями ($p < 0,001$), а за 12 недель потребность в β_2 -агонистах короткого действия снизилась с 2,67 (0,194) до 1,15 (0,230) дозы ($p < 0,001$).

В группе детей, получавших фликсотидом и сингуляр, среднее количество доз сальбутамола за 12 недель снизилось с 2,65 (0,200) до 1,25 (0,234) ($p < 0,001$). При этом необходимо заметить, что к концу 12-й недели исследования статистически значимых отличий меж-

ду средним количеством доз сальбутамола в группах выявлено не было ($p = 0,179$).

Исходно все дети, включенные в исследование, имели повышенное сопротивление дыхательных путей, а изучаемый показатель RINTEхр превышал границы возрастной нормы. При этом на фоне терапии серетидом и комбинацией фликсотидом и сингуляра определялось достоверное снижение индекса RINTEхр: с 1,483 (0,1012) до 0,884 (0,1291) кПа·л·л⁻¹·с в первой группе ($p < 0,001$) и с 1,483 (0,1053) до 1,121 (0,0814) кПа·л·л⁻¹·с во второй группе ($p < 0,001$). Необходимо заметить, что при анализе динамики снижения сопротивления дыхательных путей на фоне двух фармакотерапевтических режимов, выявлена достоверная разница между первой и второй группами ($p < 0,001$). Комбинированная терапия серетидом приводила к более значимому снижению сопротивления уже к концу 4-й недели, при этом отмечалась достоверная разница с исходными показателями ($p < 0,001$) и анализируемыми показателями между группами ($p < 0,001$).

Неоднозначно изменялся и показатель Δ RINTEхр в пробе с сальбутамолом. У детей на фоне приема серетидом и на фоне приема фликсотидом и сингуляра отмечалось достоверное снижение Δ RINTEхр с 0,359 (0,0315) до 0,244 (0,0206) кПа·л·л⁻¹·с ($p < 0,001$) и с 0,355 (0,0296) до 0,265 (0,0233) кПа·л·л⁻¹·с ($p < 0,001$). При этом уже к концу 4 недели лечения определялась значительная разница между первой и второй группами ($p < 0,001$).

За время исследования обострений астмы у детей не отмечалось. Исследование закончили все пациенты.

Нежелательные явления отмечены у 5 детей (8%). У 3 детей в первой группе и у 2 детей во второй группе возникал кашель после ингаляции и першение в горле, исчезнувшие самостоятельно через 4 дня. Возникновение побочных реакций не потребовало отмены препаратов. Ни одно из описанных нежелательных явлений не было расценено как серьезное.

Назначение комбинированной терапии детям до 6 лет с тяжелой формой бронхиальной астмы сальметеролом и флутиказона пропионатом и монтелукастом и флутиказона пропионатом приводит к клинически значимому купированию симптомов заболевания, снижает потребность в бронхолитиках и улучшает функцию внешнего дыхания, в итоге снижает количество обострений и госпитализаций. Однако результаты свидетельствуют о том, что у детей, использовавших серетидом, в каждом месяце наблюдения отмечалось большее количество бессимптомных дней, в среднем на 3—4 дня, чем у детей, использовавших комбинацию фликсотидом и сингуляра. К концу 12-й недели исследования дети в первой группе имели 43 дня, свободных от астмы, в отличие от 32 дней у детей во второй группе. Одновременно это увеличение бессимптомных дней сопровождалось более значимым уменьшением количества дневных и ночных симптомов и их выраженности. И, как следствие, это требовало и меньшего исполь-

зования бронхолитика. Значимая положительная динамика клинических симптомов у данных пациентов сопровождалась значительно лучшей функцией легких (RINТехр, Δ RINT) по сравнению со второй группой. При сравнении групп детей, получавших серетид и фликсотид и сингуляр, необходимо отметить, что серетид оказывал более быстрый эффект в снижении изучаемых показателей клинической эффективности.

Существуют несколько объяснений превосходству сальметерола / флутиказона пропионата, которое было установлено в данном исследовании. Кроме непосредственного бронходилатационного эффекта ДДБА могут оказывать влияние на иннервацию слизистой бронхиального дерева, а также угнетать дегрануляцию тучных клеток, что может потенцировать противовоспалительное действие ИГКС. Известно, что ИГКС могут предотвращать уменьшение количества β_2 -рецепторов, тем самым потенцируя положительное долгосрочное действие β_2 -агонистов.

Комбинированная терапия ДДБА и ИГКС является наиболее рациональным подходом к лечению БА у детей и взрослых благодаря синергизму действия препаратов, поскольку оба класса лекарственных средств способны активировать глюкокортикоидные рецепторы, вследствие чего появляется возможность использовать меньшие дозы ИГКС при большей клинической эффективности и снижении риска развития побочных эффектов от кортикостероидной терапии, особенно у детей младшего возраста.

Оба режима терапии хорошо переносились и имели сопоставимый профиль нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования показали, что комбинированная терапия ИГКС в режиме средних доз с ДДБА (Серетид) у детей до 6 лет с тяжелой формой БА превосходит по эффективности комбинированную терапию ИГКС в режиме средних доз (Фликсотид) и АЛР (Сингуляр) по наиболее важным критериям клинической эффективности: выражен-

ности симптомов заболевания, числу бессимптомных дней, потребности в БАКД, снижению сопротивления дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Пер. с англ.; под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина — М: Издательство «Атмосфера», 2007. — 103 с.
2. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Под общ. ред. акад. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 246 с., ил.
3. *Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., et al. // Allergy. — 2008. — Vol. 63. — P. 5—34.*
4. *Bisgard H., Le Roux P., Bjamer D., et al. // Chest. — 2006, Dec. — Vol. 130 (6). — P. 1733—1743.*
5. *Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., et al. // Eur. Respir J. — 2008. — Vol. 32. — P. 1096—1110.*
6. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (revised 2009) [Internet]. Available from: www.ginasthma.org
7. Global Initiative for Asthma: Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Internet]. 2009. available from: www.ginasthma.org
8. NIH. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. NIH Publication No. 07-4051.
9. *Simons F. E. R., Villa J. R., Lee B. W., et al. // J Pediatr. — 2001. — Vol. 138. — P. 694—698.*

Контактная информация

Малюжинская Наталья Владимировна — к. м. н., доцент, заведующая курсом клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ, e-mail: maluzjinskaia@yandex.ru